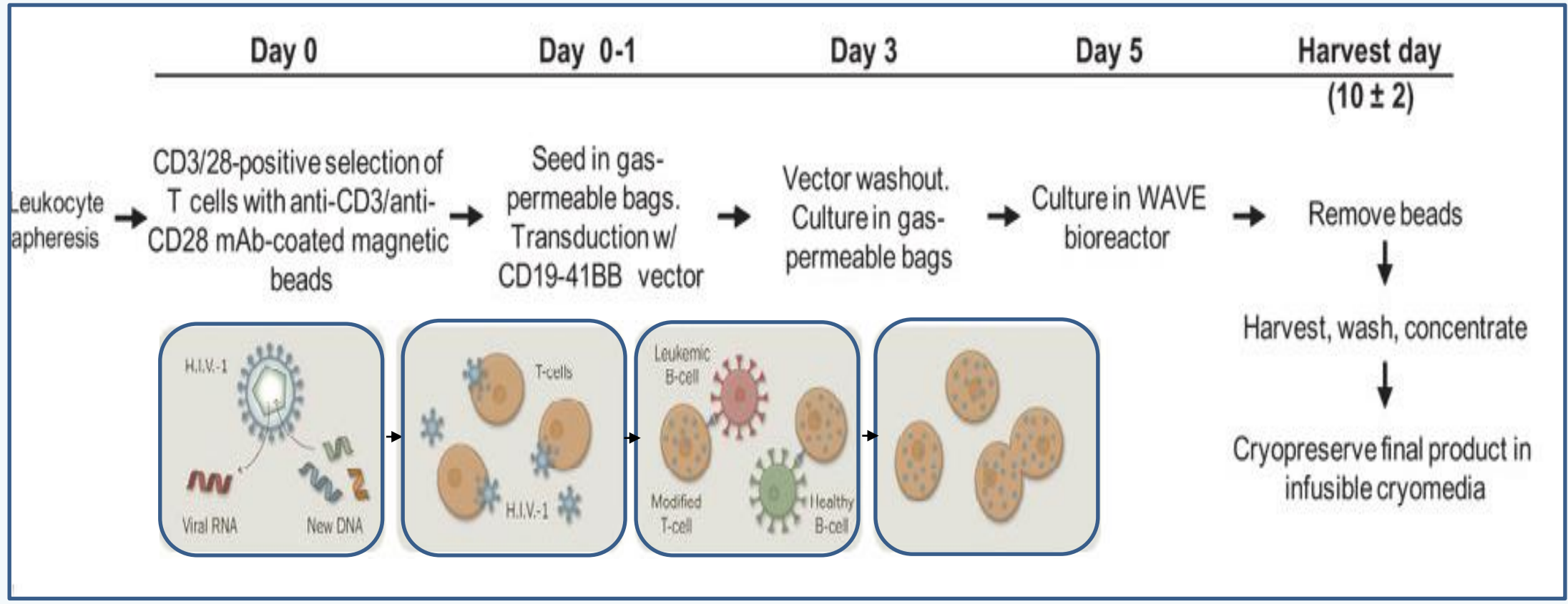




Emily Whitehead

La teràpia CTL019 busca manipular el sistema immunitari del pacient per tal d'incrementar les seves capacitats per lluitar contra la leucèmia limfoblàstica aguda (ALL). Com? Mitjançant cèl·lules T modificades genèticament amb receptors quimèrics d'antigen (CARs); les cèl·lules CTL019

Manufactura de les CTL019

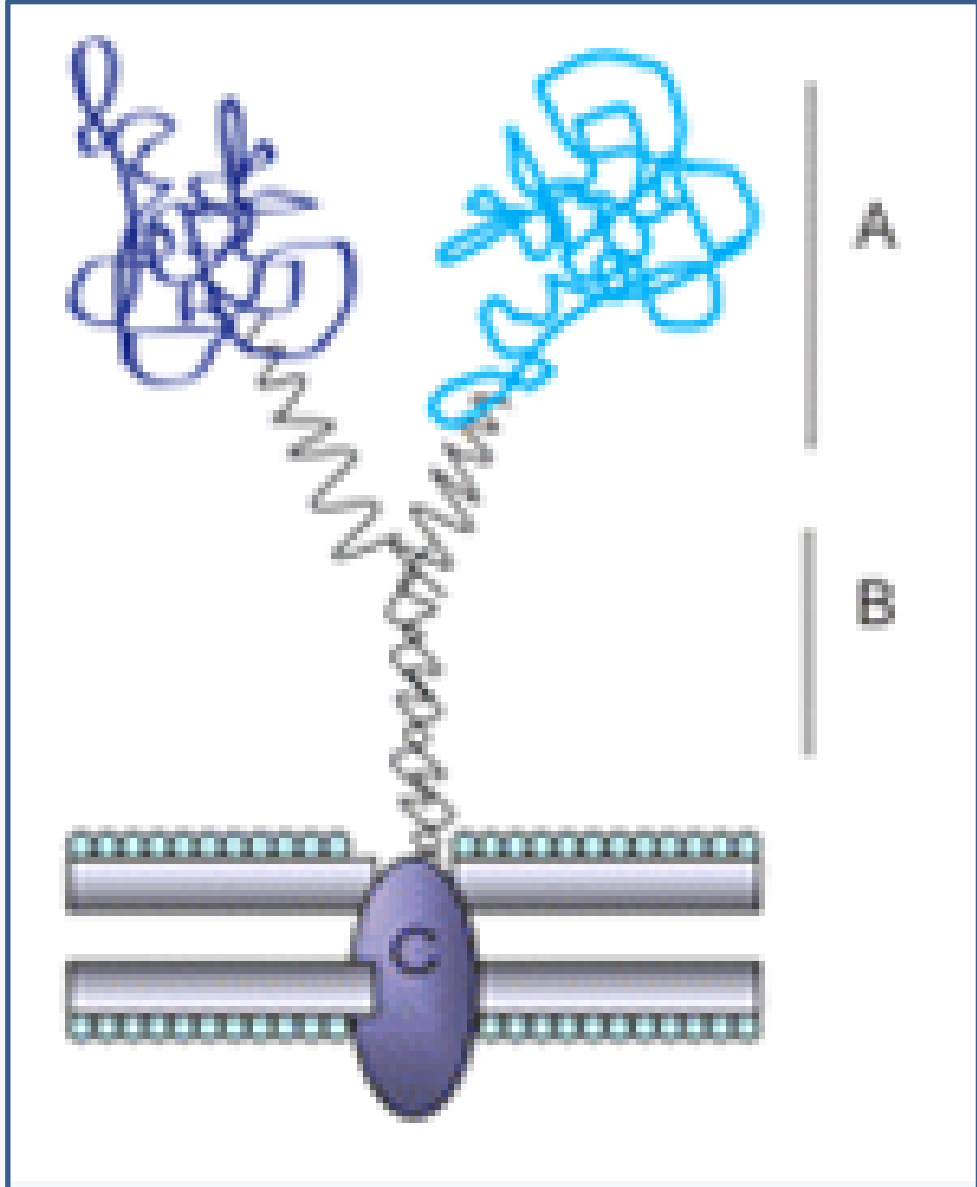


Factors que influencien en el potencial terapèutic de la teràpia CTL019

<i>Persistència en l'individu</i>	Eliminar cèl·lules supressores i reguladores amb quimioteràpia Aplicar citocines exògenament i sobreexpressar receptors per aquestes
<i>Establiment en els llocs de malignitat</i>	Expressar receptors específics de teixits
<i>Capacitat per superar les resistències que presenta el microambient del tumor</i>	Expressar receptors dn de citocines supressores alliberades pel tumor Administrar anticossos contra receptors de cèl·lules amb efecte inhibitori en l'activació de les T

CARs

- Proteïnes de fusió diana de l'antigen CD19 present únicament a les cèl·lules B
- Es combina l'especificitat antigènica d'un anticòs amb les propietats citotòxiques de les cèl·lules T
- Presència de molècules co-estimuladores (4-1BB) en els de segona i tercera generació que milloren l'activació, expansió i proliferació de les CTL019 i disminueixen les toxicitats associades → major activitat antitumoral



A: regions variables de les dues cadenes, lleugera i pesada, d'un anticòs monoclonal: domini de reconeixement d'antigen no restringit a MHC
B: domini flexible
C: domini de senyalització intracel·lular de cèl·lules T

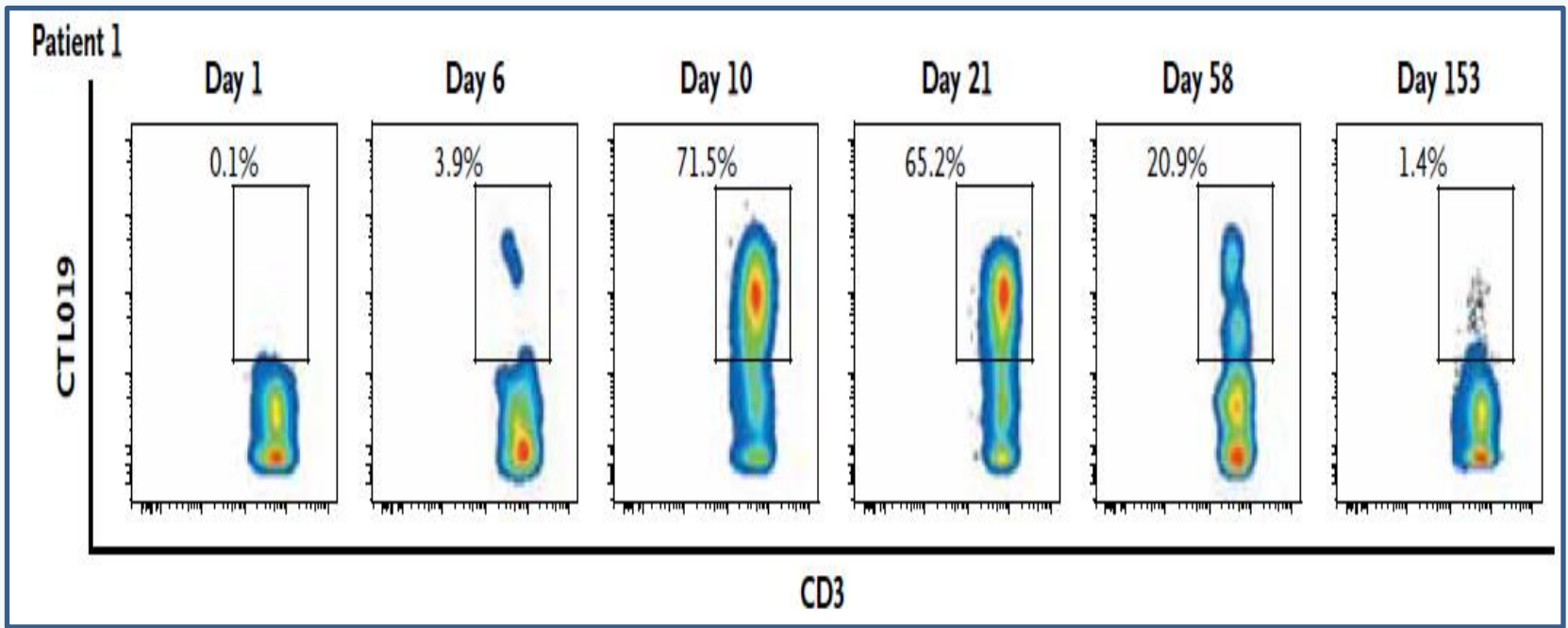
Toxicitats associades

<i>Síndrome d'alliberació de citocines : IFN-γ, TNF-α i IL-6</i>	Efectes secundaris reversibles: hipotensió, febre, calfreds, fatiga i altres Tocilizumab i etanercept
<i>Síndrome per lisi tumoral</i>	Complicacions metabòliques i problemes al ronyó
<i>Aplàsia de cèl·lules B</i>	Infusions intravenoses d'immunoglobines
<i>Toxicitats associades a grans càrregues de tumor</i>	Pretractaments amb quimioteràpia citoreductiva o rituximab

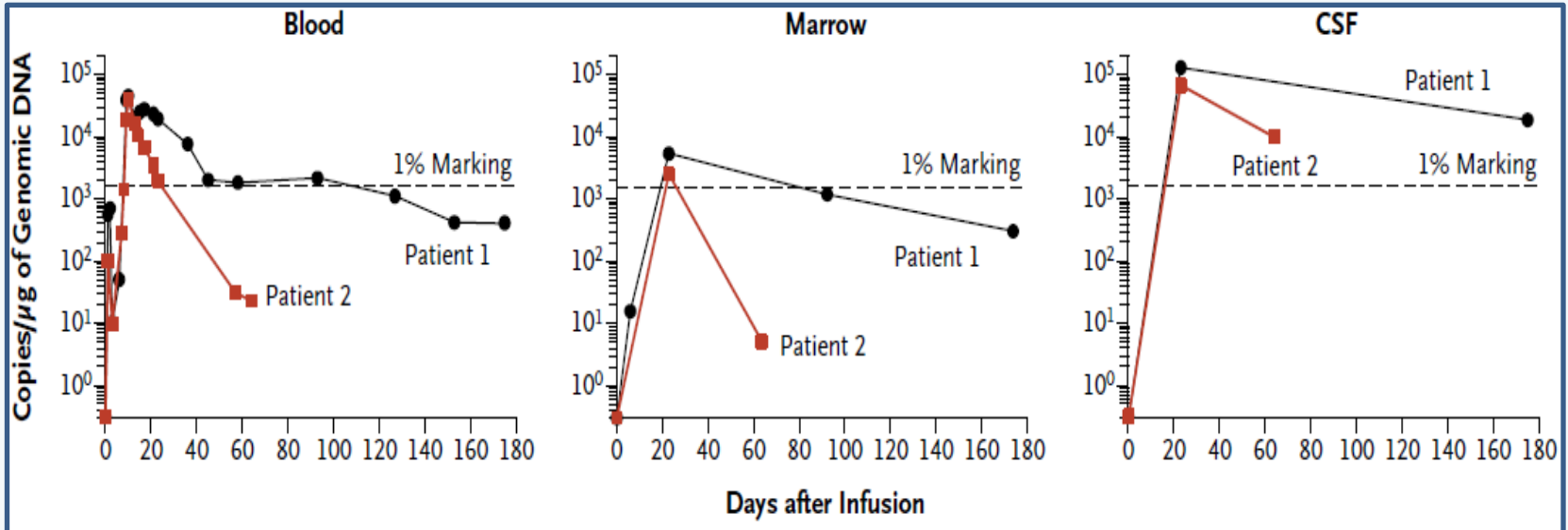
Cas particular: l'Emily Whitehead

Primera pacient a aplicar-li la teràpia CTL019 a l'abril del 2012 després d'una segona recaiguda a l'ALL → reprogramació genètica del sistema immunitari amb una forma alterada del HIV

Multiplicació i expansió de les CTL019 *in vivo*

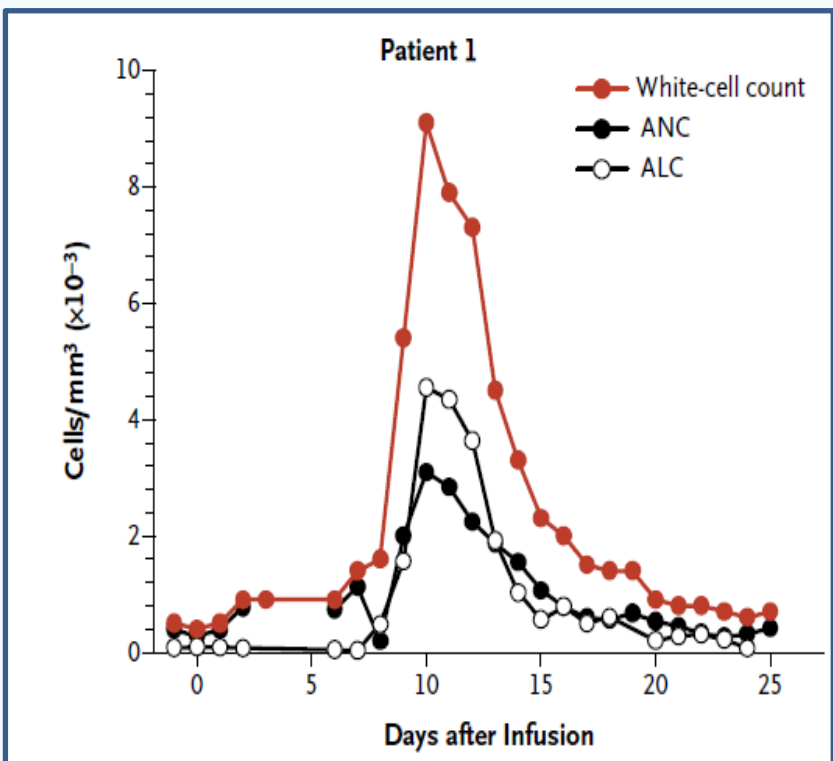
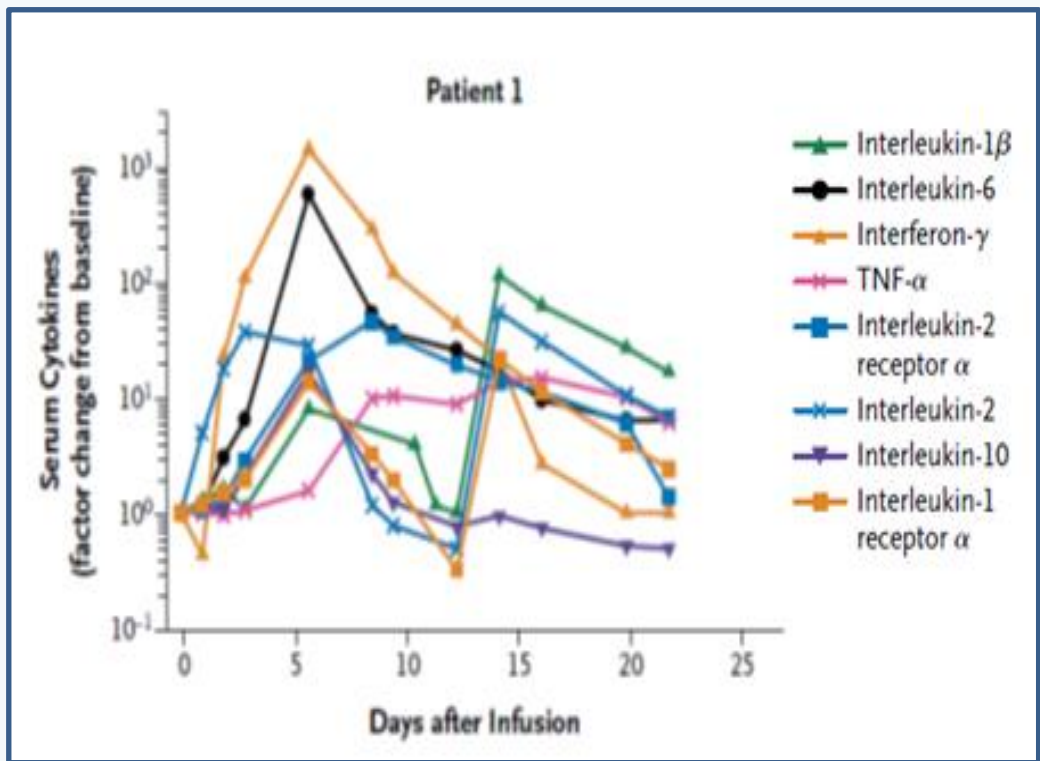
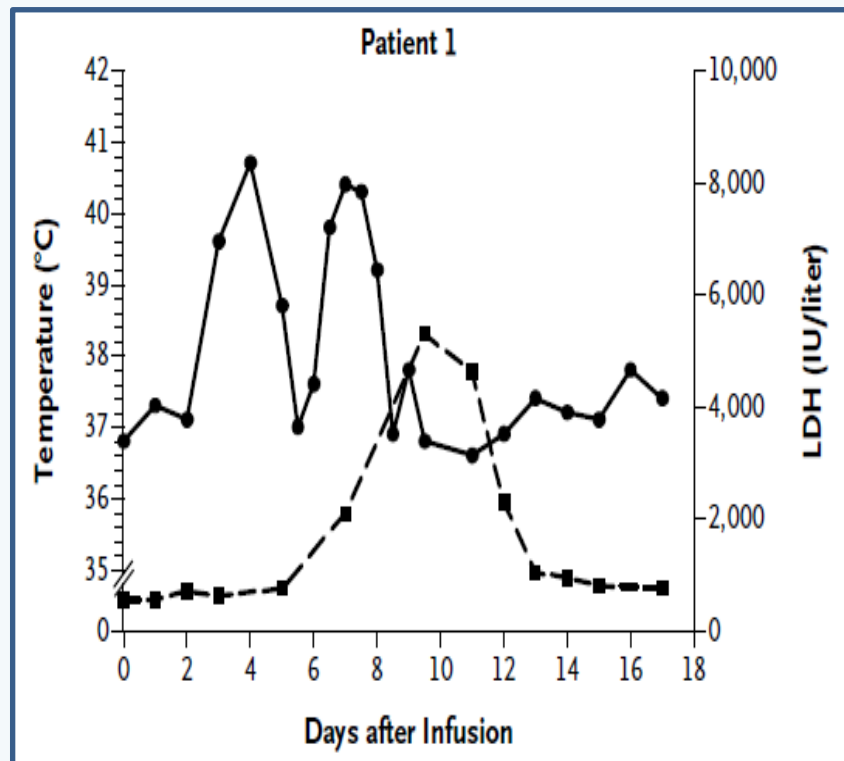


Persistència de les CTL019 en sang perifèrica, medul·la espinal i CSF



Toxicitats observades:

aplàsia de cèl·lules B, síndrome d'alliberació de citocines i efectes secundaris com hipotensió, neutropènia, febre, debilitat vascular i problemes respiratoris



Completa remissió de la malaltia al maig del 2012

Discussió del cas

1. Les cèl·lules CTL019 tenen la capacitat d'expandir-se, persistir a l'interior de l'organisme i mostrar accentuada activitat antileucèmica
2. S'observen elevacions transitòries i reversibles de citocines pro-inflamatòries associades a l'expansió de les CTL019 i a la conseqüent eliminació de les tumorals
3. Cal destacar la migració de CTL019 al CSF → possibilitat d'aplicar la teràpia en càncers primaris del CNS

Conclusions

1. Les cèl·lules CTL019 presenten potent activitat antitumoral tant pel tractament de la CLL com l'ALL
2. La teràpia CTL019 depèn de molts factors:
 - Procés de manufactura
 - Establiment en l'organisme
 - Perfil i característiques de la cèl·lula tumoral
 - Capacitat de presentació d'antigen
 - Efectes secundaris
 - Repertori d'antígens amb capacitat per ser reconeguts

Claus per futures aplicacions terapèutiques

Referències

- [1] Michael Kalos, Bruce L. Levine, David L. Porter, Sharyn Katz, Stephan A. Grupp, Adam Bagg, Carl H. June (2011): "T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory patients with advanced leukemia". *Science Translational Medicine*, 3(95), 73-95
- [2] Renier J. Brentjens and Kevin J. Curran (2012): "Novel cellular therapies for leukemia: CAR-modified T cells targeted to the CD19 antigen". *Hematology*, 2012(1), 143-151
- [3] Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D., Michael Kalos, Ph.D., David Barrett, M.D., Ph.D., Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David L. Porter, M.D., Carl H. June, M.D et al. (2013): "Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia". *The new England journal of medicine*, 365(8), 725-733
- [4] James Abraham, MD, Michael Craig, MD and Matt Stenger, MS (2013): "Chimeric antigen receptor-modified T-cells in acute lymphoblastic leukemia". *Communtiy oncology*, 10(9), 255-257